

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

241

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 5 Mai 1909 à 1 heure

PAR

Louis FRONTY

Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Né à Allasac (Corrèze) le 10 janvier 1883

LA

CHOLESTÉRINE

Et son Rôle Antihémolytique

Président : M. ROGER, professeur

Juges { MM. KIRMISSON, professeur
MARCEL LABBÉ, agrégé
OMBREDANNE, agrégé

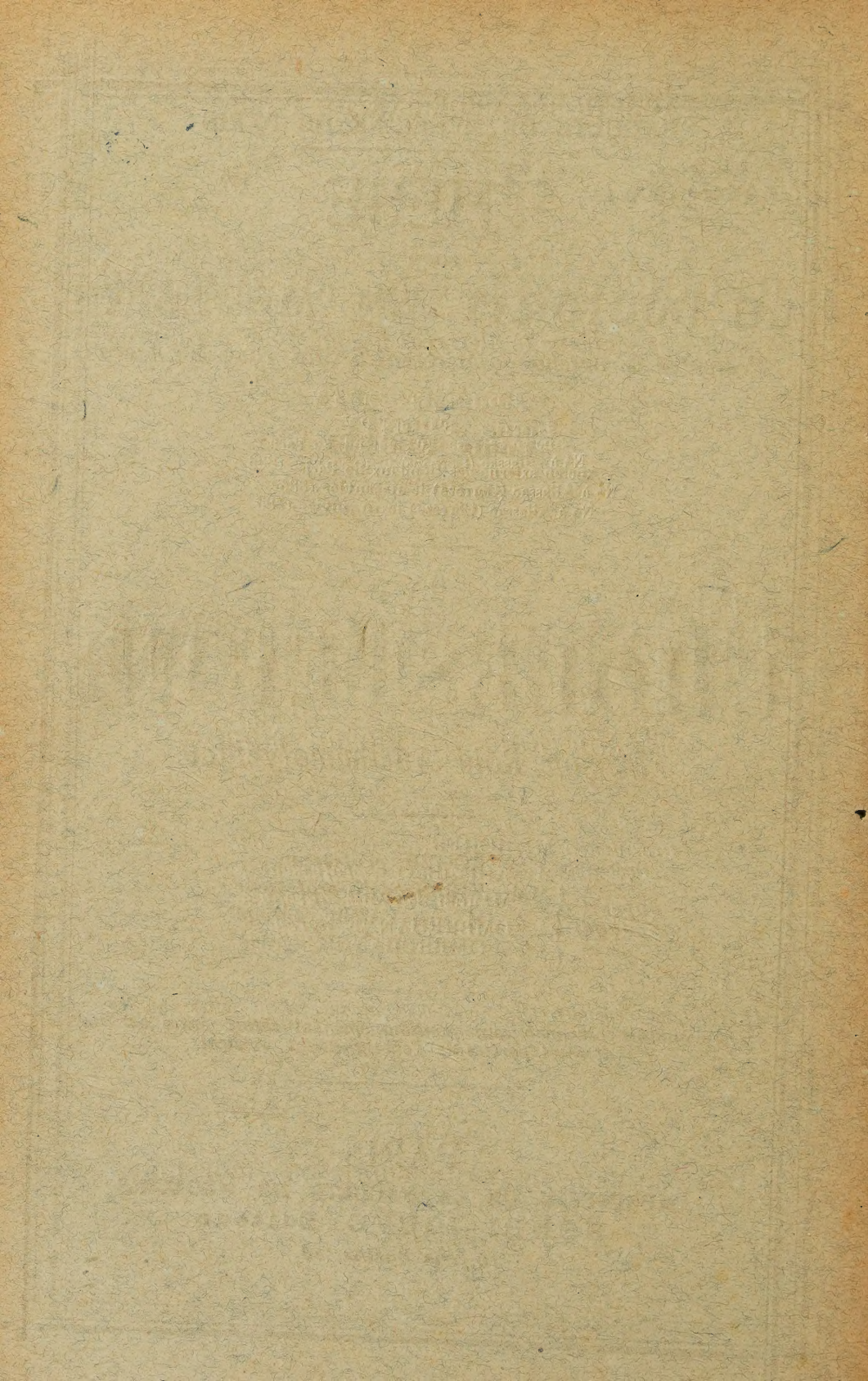
*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur

15, rue Racine, 15

4909



241

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 5 Mai 1909 à 1 heure

PAR

Louis FRONTY

Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Né à Allasac (Corrèze) le 10 janvier 1883

LA

CHOLESTÉRINE

Et son Rôle Antihémolytique



Président : M. ROGER, professeur

Juges { MM. KIRMISSON, professeur
MARCEL LABBÉ, agrégé
OMBREDANNE, agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur

15, rue Racine, 15

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS.	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale.	DEJERINE
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	HARLMANN
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène.	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	N...
Clinique médicale.	ROGER
Maladies des enfants.	HAYEM
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DIEULAFOY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEBOVE
Clinique des maladies du système nerveux	LANDOUZY
Clinique chirurgicale.	HUTINEL
Clinique ophtalmologique.	GILBERT BALLEST
Clinique des maladies des voies urinaires.	GAUCHER
Clinique d'accouchements	RAYMOND
Clinique gynécologique.	DELBET
Clinique chirurgicale infantile.	QUENU
Clinique thérapeutique.	RECLUS
	SEGOND
	DE LAPERSONNE
	ALBARRAN
	PINARD
	BAR
	RIBEMONT-DESSAIGNES
	POZZI
	KIRMISSON
	ALBERT ROBIN

Agrévés en exercice

MM.			
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMLIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSEME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

Médecin de la Charité

Chevalier de la Légion d'honneur

MEIS ET AMICIS

LA CHOLESTÉRINE

Et son Rôle Anti-hémolytique

INTRODUCTION

Dans toute anémie grave, par exemple, l'anémie pernicieuse de Biermer, qu'elle soit protopathique ou secondaire, on distingue deux processus hématologiques des plus importants : un processus de destruction sanguine et un processus de réparation. Ce dernier a été particulièrement bien étudié et décrit par Aubertin (Thèse de Paris, 1905). Cet expérimentateur en donne comme caractères hématologiques la présence de myélocytes et d'hématies nucléées dans le sang ; la poïkilocytose, la mégalocytose, la polychromatophilie, le nombre normal des hémato-blastes. Le second processus, ou processus destructeur, n'est pas moins intéressant. Néanmoins il était resté au second plan, et son mécanisme

méconnu jusqu'au jour récent, où la connaissance des phénomènes hémolytiques est venue diriger les recherches dans cette voie. On sait, en effet, qu'on entend par hémolyse dans le sens le plus général du mot la dissolution de l'hémoglobine du globule rouge dans le milieu ambiant. Quelles en sont les causes ? Elles sont multiples, mais on peut les ramener à trois principales : la modification de l'équilibre isotonique entre le globule rouge et le sérum ; la diminution de la résistance globulaire et la présence dans le sérum sanguin de substances hémolysantes. Cette dernière cause est certainement une des plus importantes, car le nombre des substances hémolysantes connues va chaque jour en croissant, et nous aurons plusieurs fois, au cours de ce travail, l'occasion d'y revenir. Les recherches sur ce sujet ont encore montré que l'organisme ne se laisse pas ainsi attaquer sans se défendre, et cela de deux manières : tantôt il devient lui-même destruction pour le corps étranger, et tantôt il sécrète des substances neutralisant le pouvoir hémolytique de l'envahisseur. D'après certains auteurs, et notamment Iscovesco, il existerait même *in vivo*, avant toute atteinte, une substance jouissant d'une propriété protectrice, quasi-spécifique envers les principales substances hémolytiques.

Cette substance dont le rôle deviendrait par conséquent capital dans la pathologie générale humaine est la cholestérine.

J'ai l'intention dans ce travail :

1° De faire rapidement l'historique de la cholestérine ;

2° De rechercher les faits précis qui ont pu faire croire à cette quasi-spécificité de la cholestérine envers les substances hémolysantes

In vitro,

In vivo ;

3° D'exposer quelles applications en ont été faites, dans ce sens, en thérapeutique ;

4° D'expliquer le rôle probable joué par la cholestérine dans l'organisme ;

5° De rapporter une étude personnelle de son emploi.

HISTORIQUE DE LA CHOLESTÉRINE

La cholestérine, découverte en 1775 par Conradi dans les calculs biliaires et peu de temps après par Gréen, en 1778, fut tout d'abord confondue par Fourcroy avec le blanc de baleine. Chevreul (*Annales de Chimie*, 1815, XCV) la reconnut le premier pour une substance distincte, en fit l'analyse, en étudia les principales propriétés et lui donna le nom de cholestérine qui signifie $\chiολη$ bile, $στερεος$ solide.

Chevreul lui donne la formule suivante : $C^{26}H^{44}O$ qu'Abel a pu vérifier par la cryoscopie. De nos jours, d'après l'étude des calculs biliaires, tout au moins, certains auteurs admettent la formule $C^{27}H^{46}O$. Quoi qu'il en soit la cholestérine est une substance des plus répandues dans l'organisme.

Chevreul, Gmelin, Tiedman, les premiers, l'ont signalée dans la bile ; Denis, Boudet, Lecanu, Jugert dans le sang ; Cahn dans la rétine.

Hoppe-Seyler la trouve dans les globules rouges , Hurthle dans le sérum ; Gmelin, Couerbe et Bibra dans le cerveau ; Tolmatschow dans le lait ; Liebreich dans la peau, les cheveux qu'elle couvre d'une espèce de vernis formé de graisses cholestériques tout à fait

analogues à la anoline du suint de mouton. On a trouvé la cholestérine dans le sperme (Goblet), les fèces (Boudzinski), le méconium ; dans la sueur et le vernix (Schotten), chez une femme atteinte d'obstruction d'un uretère par un calcul (Glinsky). Burchard en trouve des traces dans toutes les glandes : foie, rein, pancréas, ovaires, capsules surrénales, thyroïde, ainsi que dans les dépôts graisseux de l'organisme : moelle osseuse, amas graisseux du péritoine, tissu cellulaire sous-cutané. La cholestérine prend encore naissance dans tous les exsudats pathologiques d'origine un peu ancienne : liquides de la plèvre, kystes de l'ovaire, du sein (Panetier) ainsi que dans les masses tuberculeuses. On voit très rarement la cholestérine former des calculs vésicaux.

Horbaczewski en a cité un cas chez une petite fille de six ans. Neumaun a observé une particularité plus rare encore : la réplétion des fosses nasales par un dépôt de cholestérine. Elle apparaît quelquefois sous forme de cristaux dans la chambre antérieure de l'œil (synchysis étincelant).

Mais c'est dans les cellules biliaires et le cerveau qu'elle est la plus abondante : certains calculs en contiennent jusqu'à 98,5 o/o. D'après Baumstark le cerveau desséché contient 18 o/o de cholestérine libre et 26 o/o de cholestérine combinée, tandis que la substance grise ne contient que 6,3 o/o de cholestérine libre et 17,5 o/o de cholestérine combinée. Dans les globules rouges elle existe dans la propor-

tion de 0 gr. 04 à 0 gr. 06 pour 100 centimètres cubes de sang. (Hoppe Seyler. *Bulletin de la Société chimique*, 1866.) Dans le sérum elle varie de 0,234 à 0,19 pour 100 centimètres cubes (Hurthle).

Comme on le voit la cholestérine a été signalée dans presque tous les organes, mais son importance physiologique est mise en doute par les auteurs anciens. Tous ne la considèrent que comme un produit excrémental. Pour les résumer je cite l'opinion du professeur Bouchard à son sujet :

« La cholestérine, qui est introduite dans l'organisme en petite proportion par les aliments, se forme en plus grande quantité dans l'organisme. Une partie se brûle, une partie s'élimine avec la bile. Elle ne s'accumule nulle part, elle peut être abondante dans certains éléments, son abondance dans les humeurs est déjà pathologique. Partout où elle existe elle est en dissolution : tout dépôt de cholestérine peut être considéré comme morbide. » (Maladies par ralentissement de la nutrition.)

L'étude qui vient d'être faite récemment des lipoides et qui nous montre sous un jour nouveau le rôle de ces substances, et en particulier de la cholestérine non seulement dans la physiologie, mais encore dans la pathologie humaine pourra-t-elle modifier cette appréciation si sévère ?

C'est ce que nous allons dès maintenant examiner.

POUVOIR ANTIHÉMOLYTIQUE *IN VITRO*

Le phénomène de l'hémolyse peut, je l'ai déjà dit, se ramener schématiquement à trois mécanismes : 1^o modification de l'équilibre isotonique ; 2^o diminution de la résistance globulaire ; 3^o présence de substances hémolysantes. Ce dernier groupe, jadis des plus restreints, prend chaque jour une importance des plus considérables. Je les diviserai pour la commodité de l'étude en substances d'origine exogène et endogène.

Le premier groupe comprend des substances de provenance :

Végétale (saponine, agaricine, solanine) ;

Animale (poisons). Venin de cobra, de habu ;

Parasitaire (ankylostome, botriocéphale, trypanosomes) ;

Bactérienne (tétanos, vibrion, streptocoque) ;

Chimique (savons, acides gras) ;

Animale (sérums). Sérum d'une espèce nocif pour une autre espèce.

Le deuxième groupe est peu connu, mais il n'existe pas moins réellement. Il comprend les substances sécrétées par certains organes (thyroïde, pancréas, intestins), et les autolysines d'origine digestive. (Tis-

sier. Thèse de Paris, 1906.) Je vais passer en revue le pouvoir antihémolytique de la cholestérine à l'égard de ces diverses substances que je viens d'énumérer. Ce pouvoir a été surtout étudié en Allemagne.

1° *A l'égard des substances d'origine végétale*

A. — *A l'égard de la saponine.* — C'est à Ranson, le premier, que revient le mérite d'avoir démontré que si on ajoutait *in vitro* de la cholestérine à une solution de saponine, cette solution devenait absolument inactive.

« La saponine est hémolysante, dit-il, car si j'ajoute à

« 2 milligrammes de saponine 3 centimètres cubes de sang de chien, j'ai une hémolyse complète en trois minutes. Cependant, ajoute-t-il, le sérum normal entrave l'hémolyse à dose assez forte, comme en témoignent les essais ci-dessous :

« 2 milligrammes de saponine, plus 0,75 sérum additionné après un quart d'heure de 5 centimètres cubes de sang de chien, ne donnent aucune hémolyse ;

« 2 milligrammes de saponine, plus 0,5 sérum, dans les mêmes conditions ne donnent qu'une trace d'hémolyse ;

« 2 milligrammes de saponine, plus 0,125 de sérum, plus 5 centimètres cubes de sang donnent une hémolyse complète.

« Il existe donc, dans le sérum, une substance préformée, qui jouit d'une propriété antihémolytique. Quelle peut être cette substance? Probablement la cholestérine, dit-il, car elle se comporte vis-à-vis de la saponine exactement comme l'extrait éthéré de sérum ou de globules rouges. » En effet, dit-il : « On prépare d'une part 20 centimètres cubes d'une solution de saponine à 1 o/o, dans une solution salée à 0,85 o/o, et d'autre part 1 centimètre cube d'une solution de cholestérine pure dans l'éther. On mêle bien ; on laisse quelques heures à 36 degrés. Lorsque l'éther s'est évaporé, le mélange est incapable d'hémolyser des globules rouges qu'on y ajoute. »

Ces expériences fondamentales furent bientôt après reprises et complétées dans divers instituts, notamment par Hanssmann, Noguchi, Landsteiner et Eisler, Abderhalden et Lecounte.

Voici ce que dit Noguchi :

« Malgré l'activité hémolytique de la saponine, activité telle qu'une solution de 0,0005 possède encore un pouvoir des plus marqués, l'action de la cholestérine et des sérums est telle que :

« 2 centimètres cubes de différents sérums normaux neutralisent 1 millimètre cube de saponine ;

« 3 millimètres cubes de cholestérine neutralisent millimètre cube de saponine.

« Le lait n'ayant à ces doses aucune action. »

Hanssmann s'est demandé si ce pouvoir antihémolytique appartenait au groupe des composés de la cholestérine, et il est arrivé à cette conclusion singu-

lière que la cholestérine jouissait de ce pouvoir presque à l'exclusion de tous ses dérivés.

Nous résumons ses expériences dans le tableau ci-dessous :

Mélange de cholestérine dans les proportions croissantes avec 1 centimètre cube de saponine à 0,1/100	Après une heure de mélange on ajoute du sang dans les proportions ci-dessous	Résultat
0,0015 cholestérine	1 cm. ³	Après 24 heures à l'étuve hémolyse 0.
	3 cm. ³	Après 24 heures, hémolyse complète.
0,0025 »	1 cm. ³ sang	Après 24 heures, hémolyse 0.
0,02 »	1 cm. ³ sang	
0,05 »	3 cm. ³ sang	
0,10 »	1 cm. ³ sang	Après 24 heures, hémolyse 0.
0,30 »	3 cm. ³ sang	Après 24 heures, traces d'hémolyse.

Les expériences avec les dérivés de la cholestérine donnent les résultats suivants :

5 centimètres cubes d'une solution de saponine à 1 0/0 dans chaque tube contenant des doses progressivement croissantes de :

Cholestérychlorid $C^{27}H^{43}Cl$	Cholestérylacétate $C^{27}H^{43}C^2H^3O^2$	Benzoate de cholest. $C^{27}H^{43}C^6H^5O^2$	Cholestérylether $(C^{27}H^{43})^1O$
0,005	0,01	0,03	0,01
0,01	0,02	0,02	0,03
0,02	0,05	0,05	0,05
0,05	0,1	0,1	0,1
0,10	0,3		0,3
0,30			

Cholestérine $C^{27}H^{44}$	Coprostérine $C^{27}H^{47}OH$	Paracholestérine	Cholestérine
—	—	—	—
0,02	0,01	0,03	
0,1	0,02		0,02
0,3	0,05		

A chacun de ces tubes et à chaque dose on ajoute d'abord 1 centimètre cube de sang de chien, puis 3 centimètres cubes, l'hémolyse se produit dans tous les tubes sauf celui de la paracholestérine et de la cholestérine. Abderhalden et Lecounte ajoutent 1 centimètre cube de saponine à 1 o/o à 1 centimètre cube de sang de cheval à 5 o/o et des doses progressivement décroissantes de trois variétés de cholestérine : de pétrole, d'œuf, d'œillette.

Dose	Cholestérine pétrole	Cholestérine œuf	Cholest. œillette
1,0	Hémolyse nulle	Hémolyse nulle	Nulle
0,75	»	»	Presque nulle
0,5	»	»	Trace
0,35	»	»	Plus forte
0,15	»	»	Complète
0,1	»	»	
0,7	Trace	Trace	

B. — *Agaricine*. — C'est Noguchi, le premier, qui, voulant contrôler les recherches de Ranson, constata que la cholestérine avait un pouvoir contre l'agaricine :

« 3 millimètres cubes de cholestérine empêchent tout pouvoir hémoyasant de 1 millimètre cube d'agaricine. »

Abderhalden et Lecounte ont, d'autre part, constaté les mêmes résultats envers la solanine, mais leurs expériences présentent ceci d'intéressant que, si on neutralise *in vitro* la cholestérine, on obtient immédiatement l'hémolyse.

C. — *Solanine*. — Les auteurs se servent d'une solution de solanine à 2 o/o. Ils y ajoutent des doses de 25 centimètres cubes de cholestérine progressivement décroissantes ; puis 1 centimètre cube de sang de chèvre d'une solution à 5 o/o, puis ils neutralisent la cholestérine.

Cholestérine	Non neutralisée	Neutralisée
1,00	Hémolyse presque nulle	Complète
0,75	»	»
0,35	»	»
0,25	Nulle	»
0,15	0	»

2° A l'égard des substances animales

Les poisons d'origine animale sont des venins : et parmi ces derniers le poison de cobra a été particulièrement bien étudié. Ces venins possèdent deux espèces de poisons : une neurotoxine qui empoisonne les animaux en entraînant des accidents nerveux de la plus grande gravité et une hémolysine qui elle ne peut agir qu'après s'être combinée dans l'organisme avec la lécithine. L'école française avec Calmette s'est beaucoup occupé du poison neurotoxique ; mais c'est Kyes qui, le premier, a montré d'une façon

ndiscutable — puis ensuite en collaboration avec Sachs — que le venin de cobra contient une hémolysine, ou plutôt une prohémolysine qui se transforme en toxolécithine après sa combinaison avec la lécithine.

Kyes, après avoir constaté le pouvoir hémolytique du venin de cobra, démontrait que ce pouvoir disparaissait si on le chauffait entre 52 et 60 degrés, mais qu'à cette température la neurotoxine subsistait encore. Dans une série d'autres expériences il constatait également que, pour se montrer actif, le poison natif de cobra avait besoin d'être additionné d'une certaine quantité de sérum. Il se posait alors la question suivante : quelle est la substance du sérum qui rend le poison de cobra hémolytique ?

Probablement la lécithine, répond-il, car la seule addition de lécithine *in vitro* au poison de cobra détermine une augmentation considérable du pouvoir hémolytique. Kyes et Sachs ont eu la curiosité d'étudier le pouvoir antibémolytique de la cholestérine sur ces deux substances : la prolécithide et la toxolécithide. Ils ont trouvé que la cholestérine supprime seulement la prohémolysine et qu'elle diminue la toxicité du cobra lécithide.

Nous rapportons les deux tableaux des auteurs résumant leurs expériences à ce sujet :

Solution de cholestérine en centim. cubes	Sang d'ours 1 cm ³ à 5 o/o + 0,01 poison de cobra que l'on activera ensuite avec : du sérum de cobaye de la lécithine
0,5 cm ³ chol.	Un peu Hémolyse nulle
0,25 »	Très peu »
0,1 »	» »
0,025 »	Forte hémolyse nulle
0,01 »	complète »
0,005 »	» »
0,0025 »	» complète

Comme on le voit une dose des plus minimes 0 cmc. 005 de cholestérine empêche la formation du toxolécithide et par suite son pouvoir hémolysant.

Si on fait agir au contraire la cholestérine contre du toxolécithide déjà formé il faut une dose relativement élevée de cholestérine pour neutraliser une quantité des plus minimes de toxolécithine :

Minz a repris la question en 1908 et a conclu égale-

Cholestérine en centimètres cubes	1 cm ³ de sang de cobaye à 5 o/o + 0,0025 cent. cubes à 1 o/o de toxolécithide
1 cm.	Hémolyse 0
0,5 »	»
0,25 »	Petite hémolyse
0,1 »	Très forte hémolyse

ment de ses expériences que le pouvoir neutralisant de la cholestérine existait non seulement à l'égard de la prolécithide, mais encore à l'égard de la toxolécithide.

En outre, il démontrait que la cholestérine qui fixe l'hémotoxine est incapable de fixer la neurotoxine du cobra. Ses expériences sont nombreuses, car il

veut tenir compte des facteurs tels que la température, le temps, la dose, la stérilisation, le véhicule, etc... Mais comme elles sont des plus concluantes nous rapportons ci-dessous les plus importantes en faisant remarquer que les premières concernent le poison natif, les secondes le poison activé.

« Nous partons, dit-il, d'une solution saturée de cholestérine dans l'alcool méthylique suivant la pratique de Kyes et Sachs. Pour cela on met dans un tube à essai avec une certaine quantité de cholestérine de l'alcool méthylique ; on porte à l'ébullition. On laisse reposer un moment ; puis on prend avec une pipette chauffée elle-même 1 centimètre cube de cette solution et on la met dans 9 centimètres cubes d'une solution salée de 0,85 0/00. Par ce procédé on obtient après stérilisation à 110 degrés des solutions de cholestérine variant de 4,3 à 4,4 0/0. On prend ensuite 9 centimètres cubes de cette solution de cholestérine ainsi préparée et on ajoute un centimètre cube de poison de cobra à 1 0/0. On met une heure à température fixe à 35 degrés, puis on filtre. Un second tube servant de comparaison et de témoin contient 9 centimètres cubes d'eau à 0,85 0/0 et 1 centimètre cube de poison de la même solution que précédemment. A chacun des tubes on ajoute 1 centimètre cube de sang de lapin à 5 0/0, deux fois lavé au sérum physiologique, plus 1 centimètre cube d'une solution de lécithine pour activer. On laisse deux heures à 37 degrés. »

Divers essais avec des doses décroissantes de poi-

son naturel de cobra ont donné les résultats suivants :

A

1 cm. cholestérine à 4 0/10 + lécithine + poison à doses décroissantes

1 cm. d'une solution au 1/10.	Hémolyse complète.
1 cm. d'une solution à 1/100.	» presque complète.
0,5 id.	» forte.
0,25 id.	» moins forte.
0,1 id.	» très peu.

B

Pas de cholestérine — lécithine et poison de cobra à doses décroissantes

1 cm. d'une solution à 1/100.	Hémolyse complète.
0,5 » 1/1000.	id.
0,25 » »	id.
1 cm. » 1/10000.	Forte hémolyse.

« On remarque que la perte du pouvoir hémolytique est d'environ 9/10. »

Mais ne pourrait-on invoquer une action préventive autre que celle de la cholestérine ? Assurément non, répond Minz, car l'alcool et le sérum physiologique n'empêchent point l'action du poison de cobra comme en témoignent les essais ci-dessous :

A	contient 8cm. de poison de Cobra à 1/100 + 2cm ³ de cholestérine dans l'alcool.
B	» 8cm » » + 2cm ³ alcool seulement.
C	» 8cm » » + 2cm solution soignée seulement.

On ajoute à des doses variables de poison de cobra du sang de lapin.

A

		Hemolyse
1.0 cm.	poison Cobra. 1/100	un peu
0.75	»	au sommet
0.5	»	id.
0.35	»	trace au sommet
0.2	»	id.
0.1	»	o.

B

		Hémolyse
1 cm.	Cobra au 1/1000	complète
0.75	»	id.
0.5	»	intense
0.35	»	presque total
0.2	»	moins forte
0.1	»	peu

C

		Hémolyse
1 cm.	1/1000	
0.75	»	
0.5	»	
0.35		presque total
0.2	»	
0.1		peu

Les résultats ne varient que fort peu si on modifie la durée du temps d'étuve, ou si on ajoute du léci-thol aux deux tubes : la cholestérine diminuant toujours des 9/10 le pouvoir hémolytique du venin de cobra. Mais alors que Kyes et Sachs ont trouvé que la cholestérine ne diminuait le pouvoir hémolytique du toxolécithide, que dans des proportions infimes, Mintz admet la même protection, dans le même

rapport qu'à l'égard de la prolécithide. Voici les deux expériences par lesquelles il établit ce pouvoir protecteur de la cholestérine et son rapport de protection.

A = 8 cm.³ de Cobralécithide à 1/100 + 1 cm. de cholestérine.
 B = 8 cm.³ » + 1 cm. de mettylalcool seulement.
 C = 8 cm.³ » + 1 cm. de solution salée.

On met vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés, on filtre. On fait des prises avec du sang de lapin à 5 o/o.

	A	B	C
1 c. poison	Hémolyse O	Complète	Complète
0.5 »	0	»	»
0.25 »	0	2 fois moins forte	moins forte
1. au 1/10	0	trace	trace

Dans une deuxième démonstration il fait agir de la cholestérine sur une dose donnée de cobralécithid et compare le résultat au point de vue hémolytique à celui qu'on obtient avec une dose de toxolécithide dans de l'alcool dix fois moindre.

Poison de Cobra activé	Tube A contenant 1 cm. de cholest.	Tube B cont. de l'alcool seulement
1 cm. à 1/10	Hémolyse complète	1 cm. 1/100 complète
0.5	une petite hém.	0.5 à complète
0.15	très petite hém.	0.25 complète
1 cm. à 1/100	très petite hém.	1 cm. à 1/1000 tr. pet.
0.5	trace de hém.	0.5 trace

Le pouvoir hémolytique du toxolécithide a disparu dans la proportion de 1 à 10.

Abderhalden et Lecounte se sont demandé si ce pouvoir de la cholestérine était bien réel et spécifique, et s'il n'appartenait pas au groupe des composés de la cholestérine.

Ils prennent 1 centimètre cube d'une solution à 0,005 de poison de cobra, ils l'activent avec 1 centimètre cube d'une solution à 0,05 de lécithine, après vingt-quatre heures d'étuve ils font agir des doses décroissantes de diverses cholestérines, en présence de sang de cheval à 5 o/o ; puis ils neutralisent la cholestérine *in vitro* et voient réapparaître le pouvoir hémolytique là où il avait disparu.

Dose de cholestér.	Cholestérine de pétrole		D'œufs		D'œillette	
	non neutr.	neutr.	non neutr.	neutr.	non neutr.	neutr.
1.00	nulle	complète	presq. nul.	complète	complète	compl.
0.75	nulle	complète	nulle	id.	id.	id.

Dose de cholestérine	Cholestérine de pétrole		Œuf		Œillette	
	non neutr.	neutralisée	non neutr.	neutr.	non neutr.	neutr.
0,5	nulle	complète	pr. nulle	compl.	complète	compl.
0.35	id.	id.	id.	id.	id.	id.
0,25	id.	id.	un peu	»	»	»
0,1	id.	id.	plus forte	id.	id.	id.

Telles sont les expériences faites avec le venin de cobra. Elles paraissent démonstratives. Un autre auteur Ishizaca a eu la curiosité d'essayer ce pouvoir antihémolytique à l'égard du poison de habu. Les

résultats identiques à ceux de Mintz out paru dans la *Zeitschrift für Pathologie und Therapeutique*, 1907, IV, page 89.

Il fait agir des doses progressivement décroissantes de cholestérine, sur 1 centimètre cube de poison de habu à 1 o/o. Un second tube contenant seulement de l'alcool méthylique sert de comparaison et de contrôle.

Poison de habu 1 cm. à 1 o/o + 1 cm.³ sang de chien à 5 o/o

	A	B
Cholestér.	Cholestérine + 96 o/o d'alcool	96 parties d'alcool seulement.
0,1	Hémolyse 0	Hémolyse complète
0,09	trace	»
0,07	un peu	»
0,05	davantage	»
0,03	presque tout	»
0,02	complet	»

3° A l'égard des substances bactériennes

Il existe encore un autre groupe de substances qui doivent jouer un rôle des plus importants dans la production des anémies infectieuses. Je veux parler des hémolysines sécrétées par les bacilles. Ces hémolysines doivent être des plus nombreuses, mais leur étude (streptocoque, vibrion du choléra. méningocoque) n'est qu'à peine ébauchée. Celle du bacille de Nicolaïer a été un peu mieux étudiée au point de vue qui nous intéresse. On sait, en effet, que l'empoisonnement tétanique résulte de deux substances :

une neurotoxine et une hémotoxine. C'est cette hémotoxine qui nous intéresse. C'est Noguchi qui contrôla un des premiers le pouvoir antihémolytique de la cholestérine à son égard. Voici dans quelles proportions il a trouvé qu'agissait la cholestérine après deux heures de mélange à la température de 37 degrés.

Tétanolysine 1 mg. +	cholestér. 1 mg. +	glob. r. hom. =	fort hémol.
»	» +	» + globul. pig. =	»
Tétanolysine 1 mg. +	» 2 mg. +	» hom. =	trace hémol.
»	» +	» 2 mg. +	» pig. = trace »
Tétanolysine 1 mg. +	» 2 mgr.5 +	» hom. =	hémolyse o.
» 1 mg. +	» 2 mgr.5 +	» pig. =	»

En France Cernovadeanu et V. Henri ont étudié le pouvoir de la cholestérine à l'égard de cette même toxine, et ont comparé son pouvoir à celui de l'extrait éthéré du sérum antitétanique : Je cite leur communication à la Société de Biologie, 1907.

« La cholestérine et d'autres substances grasses sont capables de neutraliser l'action hémolytique produite par la toxine tétanique. On est donc conduit naturellement à analyser l'action produite par toute une série de substances grasses sur la toxine tétanique. L'extrait éthéré du sérum antitétanique possède un pouvoir antihémolytique des plus puissants. Si l'on compare l'action de ces extraits éthérés avec l'action du sérum antitoxique lui-même, on trouve que l'extrait éthéré est plus actif. Enfin en comparant l'extrait éthéré dans les mêmes conditions que

la cholestérine, on trouve qu'il faut une quantité cinquante fois plus grande de cholestérine que d'extract étheré pour produire le même résultat. »

4° *A l'égard des sérums hémolysants*

On sait que le sérum d'une espèce animale est naturellement hémolysant pour les globules rouges d'une autre espèce. Landsteiner et Eisler, à l'étranger, Iscovesco, en France, ont recherché si la cholestérine conservait son pouvoir antihémolytique à l'égard de ces sérums.

Landsteiner et Eisler préparent des extraits de sang de cobaye, de porc, de cheval et d'homme. D'autre part, ils préparent dans un premier tube un sérum d'un animal (2 centimètres cubes) qu'ils mettent digérer avec de la cholestérine (0,005 cgr.) pendant deux heures à 37 degrés, et dans un second tube une même quantité du même sérum. Après filtration si on ajoute quelques gouttes du mélange du premier tube aux extraits de sang précités, on constate une hémolyse bien moins nette qu'avec la même quantité de sérum pur.

Iscovesco s'est adressé au sérum de chien qui est puissamment hémolytique pour les globules humains. Nous extrayons les résultats de son rapport à la Société de Biologie :

5 cm.	pur. gl. chev. à 100/0	+ 1 gr. sér. chien.	= Début hémol.
5 cm ³	»	+ 8 gr. »	= Hémol. totale.
5 cm.	»	+ 4 gr. » + 10/0 chol.	= Hémol. tr. f.
5 cm.	»	+ 8 gr. » + 10/0 chol.	= Hémol. tr. f.

1 cm.	sér. chien + 0,25	0,25 pur. glob. chev. à 50/0	= Hémol. totale.
1 cm. 95	» + 0,0005	cholest. + 0,25 glob. cheval	= Hémol. totale.
1 cm. 95	» + 0,01	» + »	= Hémol. part.
1 cm. 95	» + 0,05	» + »	= Hémol. part.
1 cm. 95	» + 0,75	» + »	= Hémol. petite.

2 cm ³	glob. hommes 50/0	+ 8 gr. sér. chien	= Hémol. totale.
2 cm ³	»	+ 8 gr. + 10/0 cholest.	= Hémol. part.
2 cm ³	»	+ 10 gr. + 10/0 »	= Hémol. part.
2 cm ³	»	+ 8 gr. + 20/0 »	= Hémol. petite.
2 cm ³	»	+ 8 gr. + 30/0 »	= Hémol. »
2 cm ³	»	+ 8 gr. + 50/0 »	= Hémol. tr. p.

5° A l'égard des substances chimiques

Ce même auteur s'est encore occupé de l'action antihémolytique de la cholestérine envers certaines substances chimiques, et notamment les savons de soude et l'eau distillée.

En collaboration avec Foucauld il a montré que les savons de soude avaient un pouvoir hémolytique très net même à la dose infime de 3/10000, mais ce pouvoir disparaît si on ajoute de la cholestérine, comme en témoignent les résultats ci-dessous :

2 cm ³	pur. gl. hom. à 50/0	+ 3 g. ol. de soude à 10/0	= Hémol. comp.
2 cm ³	»	+ 10 g. ol. soude + 1/2 cm ³ chol. à 10/0	= Hémolyse o.
2 cm ³	»	+ 3 » 1/100	= Hémol. comp.
2 cm ³	»	+ 10 » 1/100 + 1 cm ³ de chol. à 1/10	= Hémolyse o.
2 cm ³	»	+ 2 »	= Hémol. comp.
2 cm ³	»	+ 10 » + 0,003 cm ³ cholest.	= Tr. d'Hémol.

Enfin Iscovesco a montré que si on ajoute à de l'eau distillée, naturellement hémolysante pour les globules rouges, par suite d'une modification de l'équilibre isotonique, une certaine quantité de cholestérine, on retardait et on diminuait considérablement l'hémolyse.

POUVOIR HÉMOLYTIQUE *IN VIVO*

C'est Phisalix, le premier, qui appela l'attention sur le pouvoir antitoxique de la bile à l'égard du venin de cobra. Phisalix inoculait à des cobayes du venin de cobra, puis il injectait sous la peau une solution éthérée de cholestérine pure à la dose de 2 à 5 centimètres cubes.

« Cette injection, dit-il, détermine chez le cobaye une élévation passagère de la température et un peu d'œdème au point d'inoculation. Elle produit aussi une immunité contre une dose de venin mortelle en cinq à six heures pour les animaux-iémoins. »

Phisalix croyait que la cholestérine agissait comme un antitoxique, nous avons vu que tel ne serait pas son mécanisme.

Peu après lui Ranson, qui, le premier, avait étudié le pouvoir de la cholestérine *in vitro*, injecta de la cholestérine sous la peau d'un animal dans le but de vérifier *in vivo* le pouvoir hémolytique qu'il avait constaté *in vitro*. « On mélange, dit Ranson, 20 centimètres cubes d'une solution à 0,1 0/0 de saponine et 20 centimètres cubes d'une solution de cholestérine à 4 0/0 dans du sérum physiologique à 0,85 0/0.

On laisse quelques heures à 36 degrés, puis on filtre. Alors que 1 centimètre cube de la solution pure de saponine à 1 centimètre cube 0/0 détermine une vive réaction locale et entraîne parfois la mort d'une grenouille, la même quantité, ou une plus grande encore, du mélange de saponine et de cholestérine, préparé ainsi que je l'indique, détermine seulement une réaction appréciable. » Le sang de cobaye, remarque encore Ranson, est particulièrement sensible à l'action de la saponine, mais on peut la rendre inactive. Il suffit pour cela « de mettre plus de cholestérine que de saponine dans le mélange à injecter. Une injection de pareil mélange, faite dans la veine d'un cobaye ne détermine aucun symptôme morbide, même si la dose de saponine était plus forte que la dose mortelle ».

Les expériences de Ranson manquent un peu de précision, il était néanmoins juste de les citer. J'en arrive maintenant aux expériences de Morgenroth et Reicher sur des lapins.

Ces deux auteurs, à la suite de nombreux travaux sur les lipoïdes, prouvant le rôle étiologique si important de ces corps, dans certaines anémies se sont posé les deux questions suivantes :

1° Les toxolécithides hémolytiques qu'on peut produire *in vitro* sont-ils capables de provoquer des anémies ?

2° La cholestérine qui *in vitro* a la propriété d'empêcher cette hémolyse est-elle, *in vivo*, en état d'em-

pêcher ou tout au moins de diminuer l'anémie provoquée par ces toxolécithides ?

Pour résoudre ces deux questions les auteurs se sont servis du poison de cobra parce qu'il présentait l'avantage de pouvoir être obtenu en quantité assez importante et d'être l'un des mieux étudiés à ce jour. La comparaison du pouvoir hémolytique du poison de cobra et de toxolécithide artificielle isolée leur donna le résultat suivant :

Lapin I. — 3 cm.³ venin de cobra

	Nombre des globules avant injection	Hémoglobine
	5.633.400 gl. R.	61
1 jour après	5.300.000	57
3 »	4.633.400	50
17 »	4.200.000	46

Lapin II. — 3 cm.³ de cobralécithi

	Nombre de globules avant injection	Hémoglobine
	5.600.000	70
1 heure après	4.570.000	55
1 jour après	4.475.000	55
2 jours après	3.633.000	44

« Si donc, écrivent Morgenroth et Reicher, il existe réellement un rapport, entre le pouvoir hémolytique de ces substances *in vitro* et leur pouvoir anémiant ainsi que Tallqvist l'a démontré, et ainsi qu'il s'ensuit de nos propres expériences, et si l'avenir démontrait *in vivo* le rôle protecteur de ces substances déterminées — telle la cholestérine — rôle déjà

démontré *in vitro* par une série d'expériences, en face d'une anémie toxique croissante, il serait naturel de penser à elles et de les utiliser. »

Aussi Morgenroth et Reicher se proposent-ils de préciser ce pouvoir de la cholestérine : « Dans une série d'expériences, disent-ils, nous avons injecté une dissolution de cholestérine sous la peau, après avoir injecté également une certaine dose de venin de cobra. Les résultats furent nettement favorables aux animaux injectés. La diminution du nombre des globules rouges atteignait, en effet, chez les animaux-témoins, le double et le triple de celle des globules rouges des animaux injectés. »

Mais les expérimentateurs abandonnent bientôt cette manière de procéder, « car le dépôt de cholestérine dans le tissu cellulaire sous-cutané, à la suite de l'injection, leur montre l'insuffisance de cette voie d'absorption ». Dans une autre série d'expériences ils la donnent par les aliments : La cholestérine fut assimilée. Voici les résultats de ces expériences : « Nous obtenons une solution de lécithide de cobra par un mélange d'une solution de 1 o/o de venin de cobra avec 16 centimètres cubes d'une solution à 5 o/o de lécithol et d'alcool méthylique. La solution est mise vingt-quatre heures à 37 degrés, puis au réfrigérant. Pour détruire la neurotoxine la solution est chauffée une heure au bain-marie. Une première injection à une souris l'ayant tuée, on remet de nouveau au bain-marie. On répète l'expérience, la souris survit.

On prend trois lapins d'environ 2.300 grammes chacun :

« A reçoit pendant trois jours avant l'injection 4 grammes de cholestérine dans 15 grammes d'huile d'olive ;

« B reçoit en même temps 15 grammes d'huile d'olive mais pas de cholestérine ;

« C ne reçoit rien autre que sa nourriture. »

A partir du cinquième jour on fait chaque jour aux trois lapins une injection intraveineuse de poison de cobra activé et on examine chaque jour le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine. En outre, au troisième jour les trois lapins furent saignés et on détermina le poids de la cholestérine contenue dans chaque sérum.

	A	Hémo- globine	B	Hémo- globine	C	Hémo- globine
1 ^{er} jour	5.422.000	65	4.190.000	61	5.249.000	66
2 ^e jour	5.335.000	64	4.175.000	59	5.276.000	64
3 ^e jour	5.433.000	63	4.192.000	60	5.255.000	65
4 ^e jour repos	5.412.000	65	4.210.000	60	5.260.000	65
Cinq injections :						
3 cm. ³	5.425.000	65	4.183.000	60	5.215.000	65
6 " 3 cm. 5	5.412.000	64	3.500.000	52	3.683.000	45
7 " 4 cm. 5	5.512.000	64	3.400.000	45	3.600.000	31
8 " 4 cm. 5	5.660.000	62	3.320.000	42	3.233.000	20
9 " 4 cm. 5	5.381.000	60	2.620.000	25	3.120.000	25
10 " 0	5.250.000	58	2.360.000	20	3.000.000	30

Au troisième jour les trois sérums de lapins donnèrent les proportions en poids de cholestérine ci-dessus :

A	B	C
0,048 o/o	0,03	0,026

Enfin ces trois sérums furent également examinés *in vitro* au point de vue du rôle antihémolytique de la cholestérine qu'ils contenaient.

A 0,5 centimètres cubes d'une solution à 0,2 0/0 de saponine on ajouta des quantités décroissantes des trois sérums. Demi-heure plus tard on ajouta une dilution de sang, et on laissa les tubes deux heures à 37 degrés. Voici quels furent les résultats :

Dose de sérum	0,1	A		B		C
		Hémolyse.	0	Très forte	Traces	
				hémolyse		
»	0,05	»	0	complète	un peu	
»	0,025	»	0	»	complète	
»	0,01	»	0	»	»	
»	0,005	»	0	»	»	

Pribram a recherché, après avoir constaté également l'insuffisance d'absorption par la voie cutanée, quelle ressource pouvait offrir la voie stomacale.

Pour cela il prend du sérum d'un lapin, avant toute expérience, il mêle à sa nourriture pendant trois jours 1 gramme de cholestérine pure suspendue dans 15 grammes d'huile d'olive.

Le quatrième jour le lapin ne prend aucune cholestérine dans ses aliments ; le cinquième jour on prélève certaines quantités de sérum.

Parallèlement on nourrit pendant trois jours un lapin de même poids, avec la même nourriture que le premier, mais on ne mélange à ses aliments qu'une dose d'huile d'olive pure.

Le quatrième jour repos ; le cinquième prélèvement de sérum.

On a trois sérums que l'on étudie *in vitro*, comparativement avec une solution de sang de lapin à 5 o/o, dans une solution salée physiologique à 0,85 o/o.

10 Action de la saponine sur du sang à 5 o/o dans des solutions variables d'eau salée physiologique

Saponine Titre de la solution	Volume pris	Solution salée physiologique 0,85 o/o volume	Sang de lapin à 5 o/o	Hémolyse
0,01	1 cm ³	0,5	2 cm ³	complète aussitôt
0,01	0,5 »	0,75	2 »	presque totale
0,01	0,25 »	0,9	2 »	»
0,01	0,1 »	0,5	2 »	après 10 min.
0,001	1 »	0,75	2 »	»
0,001	0,5 »	0,9	2 »	»
0,001	0,25 »	0,9	2 »	apr. 24 h. o.

Si l'on fait agir la même solution de saponine mélangée au sérum du premier lapin avant qu'il ait absorbé de la cholestérine on obtient les résultats suivants :

Saponine	Sérum de lapin I.	Solution salée	Sang de lapin défibriné	Hémolyse	
0,01 o/00	0,5 cm ³	0,25	2 cm ³	Imméd. totale.	
»	0,25	0,4	2 »	»	
0,01/00	0,5 »	0,1	0,35	2 »	»
0,5 »	0,05	0,05	2 »	»	
0,5 »	2 cm ³	»	2 »	après 24 h. c.	

L'examen du sérum de lapin au quatrième jour donne les résultats suivants :

Saponine	Sérum	Solution salée	Sang de lapin	Hémolyse
0,01 0,5 cm.	0,5	0,85	2 cm.	ap. 24 hém. o.
»	0,25	0,75	»	»
»	0,1	0,4	»	ap. qq. temps c.
»	0,05	0,35	»	léger retard comp. à 1/2

Enfin le sérum du lapin nourri avec de l'huile d'olive sans cholestérine a donné les résultats ci-dessous :

Saponine	Sérum	Solution salée	Sang de lapin	Hémolyse
0,5	0,25	0,25	2 cm.	ap. 10 min. c.
0,5	0,1	0,25	»	comp. rapid.

Ces expériences de Pribram ont une grande importance, car elles montrent que la cholestérine est très bien résorbée dans l'estomac, et qu'elle arrive en nature dans le courant sanguin.

Tallqvist avait d'ailleurs constaté l'action efficace de la cholestérine, sur des lapins à qui il injectait de l'extrait éthéré de botriocéphale.

POUVOIR ANTIHÉMOLYTIQUE CHEZ L'HOMME

La cholestérine n'est pas complètement étrangère en thérapeutique, mais jusqu'ici son rôle a été des plus restreints. Wasserman avait déjà préconisé un traitement antitétanique par des injections de substance cérébrale desséchée, qui doit son pouvoir à la cholestérine qu'elle contient. Kracieks lui doit deux succès. Plus tard, Vincent, à la suite des recherches remarquables de précision, portant sur le pouvoir antitétanique de la bile a montré que ce pouvoir, qu'il avait précédemment établi, appartenait surtout aux savons biliaires et à la cholestérine. Il était dès lors légitime d'associer au traitement par les sérums antitétanique la cholestérine. Almaglia et Mendès ont même publié deux cas de tétanos (*Réforme médicale*, 1907, p. 651) guéris par la cholestérine seule. Gérard et Lemoine (Congrès de Médecine, 1907) ont essayé de voir si ce produit n'avait pas une action antitoxique analogue contre les poisons tuberculeux. Pour cela ces auteurs ont d'abord étudié l'action de la cholestérine en injection sous-cutanée sur des cobayes rendus tuberculeux et ont comparé les résultats obtenus avec

ceux des cobayes non traités. Or il résulte de leurs expériences que la cholestérine a une action d'arrêt dans l'évolution du processus tuberculeux. Ils l'ont donnée à des tuberculeux. Ils ont observé « augmentation de l'appétit, du poids des malades, des forces, la diminution des sueurs, de la toux, de l'expectoration. Les lésions pulmonaires semblent s'assécher, et marcher vers la guérison, les bacilles de Koch diminuer ».

Iscovesco également a fait usage de la cholestérine.

« J'ai administré, nous dit Iscovesco, la cholestérine à une trentaine d'hommes, femmes, enfants. Le premier cas était celui d'une jeune femme atteinte depuis deux ans de crises successives de purpura rhumatoïde avec troubles gastro-intestinaux, dépression nerveuse, tendance aux hémorragies, pétéchies, crises rhumatoïdes, etc... La malade avait 3 millions 300.000 globules rouges, sans formes anormales et avec formule leucocytaire normale. Mais aucun traitement n'améliorait son état. Je lui ai donné pendant un mois et demi 1 gr. 50 de cholestérine par jour et le résultat a été tel (aucun autre médicament ne lui fut administré en même temps) que si le cas était plus ancien, je n'hésiterai pas à parler de guérison (globules 4.100.000).

« J'ai administré ensuite la cholestérine dans quatre cas de chlorose rebelle aux ferrugineux, au repos, et aux autres moyens usuels et j'ai obtenu très rapidement une amélioration très considérable dans deux cas et la guérison dans les deux autres cas.

« Dans huit cas de tuberculose pulmonaire l'état général a été considérablement amélioré, l'anémie a considérablement diminué sans que la lésion elle-même eût présenté un changement important. D'une manière générale on constate les faits suivants : changement total et rapide du facies du malade, disparition de la pâleur, retour des forces, un sentiment de bien-être de l'augmentation de l'appétit et du poids.

« J'ai donné aussi la cholestérine à des enfants lymphatiques avec des adénopathies diverses ou des tuberculoses locales, et j'ai observé des améliorations rapides dans tous les cas. La cholestérine a été administrée par moi au début sous forme d'émulsion assez difficile à préparer d'ailleurs. J'ai essayé ensuite sous forme pilulaire.

« Il est nécessaire et c'est là une condition indispensable que les doses journalières soient assez importantes. Il faut donner à un adulte 1 à 2 grammes par jour. La substance est admirablement tolérée et digérée. Je la crois indiquée dans tous les cas de déglobulisation. »

Enfin Klemperer de Berlin, donne actuellement de la cholestérine à huit anémies pernicieuses et depuis un an n'a observé aucun décès.

MÉCANISME ET RÔLE DE LA CHOLESTÉRINE

Nous venons de voir que la cholestérine paraît agir *in vitro* tout au moins contre nombre de substances hémolytiques, qu'elles soient d'origine chimique, végétale, vénéneuse, ou même bactérienne. Nous avons essayé d'en comprendre le mécanisme. Agit-elle dans tous les cas de la même façon ? Cela nous paraît peu probable, car ce serait reconnaître à cette substance une spécificité rare en thérapeutique.

Il est probable, en effet, qu'elle ne diminue pas le pouvoir de l'eau distillée de la même manière qu'elle atténue le venin de cobra, ou la toxine tétanique. Mais en principe général ce pouvoir protecteur nous paraît être une conséquence du rôle important des lipoïdes dans les phénomènes vitaux. On sait ce qu'on entend par lipoïdes. Depuis Overton on désigne sous ce nom des substances qu'on peut extraire des humeurs ou des parenchymes par les solvants des matières grasses. Ces corps présentent de grandes analogies avec les graisses ; ils forment avec l'eau de pseudo-solutions colloïdales.

Et bien le pouvoir antihémolytique que nous

avons constaté nous paraît tenir à deux faits : le premier est que la paroi des cellules de l'organisme est composé de lipoïdes ; le deuxième, que les venins ont besoin pour être actifs de s'unir à un lipoïde.

La première proposition, je le sais, n'est pas encore complètement admise, cependant elle repose sur des faits méritant créance. Ainsi Overton, en étudiant la perméabilité des couches bordantes des cellules à l'égard des colorants vitaux démontrait que ces colorants n'étaient solubles ni dans les huiles ni dans les graisses ou acides gras, mais qu'ils l'étaient dans la lécithine, la cholestérine, en un mot dans les lipoïdes et qu'il fallait admettre que ces lipoïdes entraient pour une part importante dans la construction des zones cellulaires périphériques. Nathanson dans cet ordre d'idées a soutenu que la membrane plasmatique devait être considérée comme une sorte de mosaïque, dont une partie serait formée par de la cholestérine imperméable à l'eau et l'autre par une substance protoplastique ayant toutes les propriétés d'une membrane semi-perméable de Traube. Pascucci a fait des membranes artificielles en immergeant de la soie avec un mélange de lécithine et de cholestérine et il a étudié ces membranes au point de vue de leur perméabilité.

Si donc il était prouvé que la paroi des globules rouges fût une membrane de cholestérine on comprend l'expérience d'Iscovesco, dans laquelle l'addition de cholestérine à l'eau pure diminue l'hémolyse des globules rouges. On a, en effet, d'une part, une

membrane colloïdale, d'autre part, un liquide pseudo-colloïdal de même nature, conditions peu favorables à des échanges osmotiques, ainsi qu'en témoigne Iscovesco.

De même on sait que les agents chimiques hémolytants (éther, chloroforme, benzol) ont la propriété de dissoudre les graisses, ou les substances analogues aux graisses. L'acide oleique et les savons de soude, qui agissent par leur acide gras, n'agissent pas d'autre manière et le premier temps de l'hémolyse sera évidemment la disparition de la membrane protoplasmique lipoïde. On comprend dès lors que la présence de cholestérine libre dans le sérum puisse neutraliser cet acide gras, en formant avec lui des éthers.

Le mécanisme de l'hémolyse par les poisons végétaux et les venins est plus complexe.

« Pascucci, qui, ainsi que nous l'avions précédemment indiqué, a réussi à faire des membranes lipoïdes artificielles, a vu que ces membranes étaient détruites lorsqu'on les mettait en contact avec des hémotoxines. Mais de quelle manière se faire cette destruction ? Neuberg et Rosenberg ont cherché des analogies entre ce phénomène et ce qui est généralement admis pour expliquer l'action des sérums hémolytiques dans lesquels on suppose qu'il existe deux substances, le complément et l'ambocepteur, dont la réunion est indispensable pour déterminer l'hémolyse. Ces deux auteurs se sont demandé si le venin de cobra n'agissait pas en dédoublant la léci-

thine pour s'unir à un complément, et ils ont constaté que les venins avaient un grand pouvoir lipolytique sur la lécithine. Ils pensent donc qu'au moment de la formation des toxolécithides, la lécithine subit un véritable dédoublement. Ils ont constaté que ce même pouvoir appartenait aussi au ricin, au venin des abeilles. Neuberg et Reider de leur côté ont trouvé que les sérums d'immunité possédaient des pouvoirs hémolytiques et lipolytiques parallèles et que le chauffage à 56 degrés détruisait l'un et l'autre pouvoir. Ces mêmes auteurs ont, en outre, montré que le même pouvoir hémolytique et lipolytique appartenait aux hémolysines du vibrion du choléra, du streptocoque, du méningocoque, de la pyocyanase, et que le sérum antiricinique supprime à la fois le pouvoir hémolytique et lipolytique du ricin. » Pour toutes ces raisons Noguchi pense que le venin des serpents, comme les extraits d'organes, dédouble, par une prohémolysine, les graisses neutres avec lesquelles ont les met en contact et qu'il libère de la sorte un acide gras hémolytique. C'est cet acide gras que la cholestérine neutraliserait dès sa formation.

Ceci est une explication, mais ne pourrait-on en admettre une seconde qui aurait le mérite d'être plus simple et plus générale ? La prohémolysine du venin forme avec la lécithide un composé hémolytique par la libération d'un acide gras. Mais pourquoi ne pas admettre que le même venin de cobra est capable de se combiner à la cholestérine

qui est un lipoïde assez semblable à la lécithine, combinaison qui ne peut être hémolytique, car il n'y a pas de mise en liberté d'acide gras.

*
* *

Quelle est dans ces faits et ces hypothèses la part de la réalité ? De nouvelles recherches le diront sans doute. Mais nous croyons d'ores et déjà que la cholestérine ne joue point chez l'homme le rôle que lui attribuent les anciens auteurs. Séduit, par l'exposition que nous avons rapportée, nous nous sommes demandé quel était son rôle réel dans notre organisme, et quelle utilité elle pourrait avoir pour nous. Nous avons vu que *in vitro* et *in animalibus* elle était capable de neutraliser bien des agents nocifs. Il est probable qu'il en est de même dans notre organisme. Il est presque certain, en effet, quelle joue un rôle défensif, et que dans les cellules où elle s'accumule surtout à la périphérie, elle constitue une barrière et une défense. On sait, en effet, qu'il arrive normalement de 6 à 7 grammes de cholestérine dans l'intestin d'un individu en vingt-quatre heures. Une partie de cette cholestérine est oxydée dans l'intestin et éliminée avec les fèces : c'est la stercostérine. Le reste est utilisé et résorbé sans avoir joué un rôle physiologique. Quel peut être ce rôle ? Après ce que nous venons de voir n'est-il pas logique de lui attribuer un acte dans l'absorption des graisses saponifiées ? Nous absorbons, en effet, comme terme de la digestion des graisses, et une grande quantité de savons. Substan-

ces puissamment hémolytiques auxquelles la cholestérine enlève ce pouvoir ainsi qu'il ressort des expériences d'Iscovesco et Foucaud.

Tel doit être le principal rôle de la cholestérine de l'organisme. Mais elle doit certainement intervenir, dans la pathogénie de certaines affections, en particulier dans l'ictère par rétention, l'anémie des obèses, des rhumatisants, des chlorotiques, etc... si le rôle que nous lui attribuons est exact.

Dans l'ictère par rétention on observe, en effet, une accumulation de la cholestérine dans le sang, et une augmentation de la résistance globulaire contrairement à ce qui se passe dans les ictères d'origine hépatique. N'est-il pas légitime, après les expériences de Pascucci, d'attribuer à la cholestérine cette augmentation de la résistance globulaire et par suite ce mode de défense de l'organisme ? De même on connaît l'anémie des obèses. « Or, dit Iscovesco, n'a-t-on pas le droit de se demander si ce fait ne tient pas à ce que le sang de ces malades est plus riche en savons que celui des individus normaux ? » Et dans ces conditions n'y aurait-il pas intérêt à leur donner de la cholestérine ?

A quoi est due l'anémie des rhumatisants ?

Probablement à des substances hémolysantes d'origine bactérienne, et quel sera le rôle de la cholestérine à leur égard ? Quelles sont les modifications quantitatives des lipoides des globules rouges chez les chlorotiques. Voilà encore des questions que l'étude de la résistance globulaire nous permettra peut-

être de comprendre, tout en mettant en relief l'importance de la cholestérine dans la pathogénie de ces affections. Enfin ce rôle ne deviendrait-il pas encore plus évident, et l'importance de la cholestérine ne serait-elle pas accrue le jour où la démonstration de la présence, dans le sang, d'autolysines sécrétées par l'organisme, présence entrevue par Ehrlich et Morgenroth, sera définitivement acquise ?

« De tout ce que nous savons à l'heure actuelle et d'après les résultats des derniers travaux il semble s'il m'est permis de m'exprimer ainsi, dit Iscovesco, que nous assistons à la réhabilitation de la cholestérine. » Cette substance qui paraissait ne servir qu'à faire des calculs biliaires jouerait dans l'organisme un rôle protecteur des plus importants.

Nous avons voulu nous en rendre compte, et nous l'avons administrée dans un cas que nous rapportons dès maintenant.

M^{me} S..., née L..., âgée de cinquante et un ans.

Père et mère morts à soixante et onze ans. Ni frère, ni sœur. Mari mort bacillaire. Rougeole et coqueluche à cinq et sept ans. Formée à treize ans, ne présentant à cette époque aucun signe de chloroanémie. Mariée à dix-neuf ans en 1877. Première grossesse en 1883. Accouchements prématuré de sept mois à la suite d'une chute. Enfant mort au troisième jour. Deuxième grossesse en 1895 ; enfant né à terme, mort de méningite à trois ans. La malade n'a jamais rien eu dans son existence : ni pleurésie, pneumonie, bronchite, typhoïde, coliques hépatiques. Pas de fausse couche. Il y a un an elle a pré-

senté autour de la bouche une éruption vésiculeuse, prurigineuse, et suintante accompagnée de crevasses à l'extrémité des doigts et de placards humides dans la région de l'aisselle. Symptômes paraissant se rattacher à un eczéma, guéri par un dépuratif sans mercure.

Histoire de la maladie. — Pour la première fois au mois de novembre 1908 la malade constate un affaiblissement prononcé de ses forces, une asthénie survenue progressivement et qu'elle ne peut expliquer, mais elle ne remarque pas encore que son visage ait pâli.

Le 7 décembre, la diminution des forces s'accroissant, elle quitte une place qu'elle ne peut plus remplir et revient chez elle. Dès ce moment apparaissent des vomissements survenant à des heures irrégulières, mais généralement après les repas. Néanmoins la malade a conservé l'appétit, elle s'alimente comme auparavant, mais elle a remarqué à cette époque une diarrhée peu tenace, et qu'elle mit alors sur le compte de troubles alimentaires.

En janvier la malade devient à ce point faible qu'elle n'ose plus s'occuper de son intérieur, quand elle marche elle se sent prise de vertiges, mais elle n'a point de syncope réelle. Pour la première fois elle s'aperçoit et s'effraie de sa pâleur et c'est vers la même époque, 20 janvier, qu'elle se rend compte d'une surdité croissante qu'elle avait toujours voulu méconnaître. L'appétit jusqu'ici intact devient capricieux : elle choisit ses aliments, évite les ragouts, les haricots, qui, à son avis, lui donnent de la diarrhée. Mais cette diarrhée persiste quatre à cinq jours. Elle entre le 31 janvier (salle Louis, service du Dr Tapret) à Lariboisière.

Etat de la malade à l'entrée. — Au premier abord on est

frappé de la pâleur de la peau et des muqueuses. La conjonctive est pâle, bleutée, mais ne présente point d'ictère. La peau du tronc est également terreuse, sèche au palper, sans circulation collatérale, mais on note deux ou trois petites taches purpuriques au niveau des seins. La malade est amaigrie, mais n'est pas cachectique. Les pieds présentent un léger œdème blanc et mou, apparu il y a un mois.

Examen des organes. — L'examen des organes ne révèle aucun néoplasme. La langue est décolorée, large, aplati, fissurée. Rien de spécifique.

L'estomac n'est pas dilaté ; à la palpation on ne sent aucune tumeur. Il n'est pas douloureux. Les digestions ne sont pas pénibles. Les vomissements apparus il y a deux mois ont disparu depuis une dizaine de jours. Ils furent d'ailleurs toujours alimentaires ou bilieux et ne continrent jamais de sang.

Le foie paraît légèrement augmenté de volume et déborde de un travers de droit le rebord costal où les doigts peuvent arriver à le délimiter. La ligne de matité supérieure coïncide avec l'espace intercostal de la cinquième et sixième côtes. La palpation ne révèle point l'existence d'une tumeur.

La rate à la percussion est également augmentée de volume. Par rapport au gril costal la matité splénique remonte jusqu'au bord inférieur de la neuvième côte, tandis qu'elle descend jusqu'au bord inférieur de la onzième côte qu'elle dépasse même légèrement de telle sorte que les doigts recourbés en crochet peuvent percevoir le bord inférieur de l'organe.

Intestins : La malade a de la diarrhée depuis plus d'un mois avec des rémissions durant cinq à six jours. Cette diarrhée serait, au dire de la malade, aggravée par le régime lacté. Elle n'affecte point la forme de débâcles, suivies de périodes de cons-

tipation opiniâtre. Elle consiste actuellement dans l'expulsion de quelques matières de coloration brunâtre, au milieu d'un liquide abondant et sale. Il n'y a pas eu de sang et jamais de décoloration des fèces. La palpation du ventre ne révèle rien.

La recherche du botriocéphale est négative.

Appareil génital. — Ménopause il y a trois ans. Depuis la malade n'a perdu ni sang, ni pertes blanches. L'utérus est en antéversion, très petit, nullement néoplasique.

Les seins ne renferment aucune tumeur.

Ganglions. — Trois à quatre petits ganglions dans l'aîne droite, point dans la gauche. Un gros ganglion indolore, mobile dans l'aisselle droite. Pas de ganglions cervical, épitrochléen, de Troisier.

Appareil urinaire. — La malade n'a jamais uriné de sang. La palpation des reins ne révèle ni douleur, ni empatement, ni tumeur. L'examen des urines donne les renseignements suivants :

Urine de vingt-quatre heures : 800 grammes. Urine louche, acide, abondant dépôt de phosphate ammoniaco-magnésien ; cellules épithéliales.

Ni albumine, ni sucre.

Urée de 800 grammes. 2 gr. 77

Chlorures 2 44

Phosphates..... 0 96

Appareil circulatoire cœur et sang. — La zone cardiaque ne présente rien de particulier à l'inspection. La pointe du cœur bat en dedans du mamelon dans le sixième espace intercostal. La palpation ne donne point de thrill, la matité cardiaque n'est pas accrue. L'auscultation révèle un bruit de souffle systolique

à la pointe du cœur, un autre à l'orifice aortique. La jugulaire fait un bruit de rouet.

Pouls 102. Tension artérielle 18.

L'examen du sang montre un sang pâle, fluide, s'étendant mal sur la lamelle et ayant peu de tendance à la coagulation.

« Examen du sang pratiqué par M. le Dr Froin :

1 ^{er} Février. — Hémoglobine (Tallqvist).....	50	0/0
Polynucléaires neutrophiles.....	46,40	0/0
Mononucléaires (grands et moyens). .	29,83	0/0
Lymphocytes.....	19,33	0/0
Myélocytes neutrophiles.....	2,76	0/0
Normoblastes.....	1,65	0/0

Anisocytose marquée, poikilocytose, polychromatophilie peu prononcée.

4 Février. — Examen du sérum. — Gmelin net. — Le sérum est iso-agglutinant pour trois variétés d'hématies humaines. Il hémolyse ces hématies après une heure d'étuve à 37 degrés. — Chauffé à 56 degrés ce sérum n'est plus hémolysant pour les hématies humaines. Nous avons procédé à l'expérience suivante : 1 centimètre cube de sérum sanguin + 2 gouttes d'une émulsion de cholestérine de 30 centigrammes dans 2 centimètres cubes d'eau physiologique, sont mis une demi-heure à l'étuve à 37 degrés, on ajoute au mélange des globules humains qui sont hémolysés par le sérum nature en une heures. Ces globules restent intacts.

5 Février 1909. — Hémoglobine (Tallqvist).....	50	0/0
Globules rouges.....	1.545.000	
Globules blancs.....	11.400	
Polynucléaires neutrophiles...	56,93	0/0
Grands mononucléaires.....	4,98	0/0

Moyens mononucléaires.....	15,65 0/0
Lymphocytes.....	16,01 0/0
Polynucléaires cosinophiles....	1,42 0/0
Myélocytes neutrophiles.....	4,62 0/0
Normoblastes	0,35 0/0

Globules rouges nains et géants très nombreux.

12 Février. — Hémoglobine (Tallqvist).....	20 0/0
Globules rouges.....	1.185.000
Globules blancs.....	2.600
Polynucléaires neutrophiles.....	58,06 0/0
Grands mononucléaires.....	3,22 0/0
Moyens mononucléaires.....	16,66 0/0
Lymphocytes.....	18,28 0/0
Anisocytose marquée.	

Il s'agit dans cette observation d'un sérum hémolytique soit par alexine, soit par un poison détruit à 56 degrés. Nous avons décidé dès lors de donner à notre malade de la cholestérine mise à notre disposition par la maison Byla. Chaque cuillerée à soupe contient 30 centigrammes de cholestérine.

Numération des globules :

Régime, 8 heures du matin, 2 œufs et environ 120 gr.
de soupe.

à 11 h. 1/2 — Viande crue environ 100 gr.
Viande cuite environ 60 gr.
Légumes 200 gr.
Pain.

A 5 h. 1/2 du soir, soupe 120 gr.
légumes 200^ggr.

1 litre 1/2 de lait pour la journée, 1 litre de tisane.

4 février. — 3 cuillerées de lypochoi. Pouls 102. Température.

5 février. — 4 cuillerées de lypochoi.

6 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Pouls 100.

7 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Pouls 100.

8 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Pouls 98. Urine 900 gr. (dans la nuit du 8 au 9, 2 selles diarrhéiformes).

9 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Pouls 98, urine 750 gr. 2 selles.

10 février. — 4 cuillerées lypochoi. Pouls 98, urine 750, 2 selles.

(On donne 2 pilules d'extrait thébaïque de 0 gr. 05.)

11 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Pouls 102. Pas de diarrhée, ascension de température.

12 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Pouls 102. Diarrhée intense toute la nuit, vomissement le matin. Urine 825 grammes. Température 38-37°6.

Nouvel examen du sang (v. plus bas).

La numération globulaire montre par comparaison avec les numérations précédentes, le défaut d'action de la cholestérine. On décide alors d'adjoindre au traitement de grands lavages intestinaux et stomacaux suivant la méthode de Grawitz. Mais la diarrhée augmente de plus en plus, la température devient irrégulière, les forces baissent très rapidement, la malade meurt le 19 au soir.

13 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Urine 750 grammes. Pouls 102. 3 selles. Température 38°4-38 degrés.

1 lavage intestinal, 3 litres d'eau.

14 février. — 4 cuillerées de lypochoi. Urine 700 grammes. Pouls 102. 2 selles.

1 lavage stomacal à 9 heures du matin, 4 litres.

1 lavage intestinal à 4 heures du soir, 2 litres.

On donne du bismuth et de l'élixir parigorique.

15 février. — 4 cuillerées de lypochol. Urine 750 grammes.

Pouls 102. 2 selles. Température, 37°2-38° degrés.

1 lavage stomacal à 9 heures du matin, 4 litres.

1 lavage intestinal à 4 heures du soir, 2 litres.

16 février. — 4 cuillerées de lypochol. Urine 500 grammes.

Pouls 98. 7 selles.

Mêmes lavages.

18 février. — Pas de cholestérine. Urine 500 grammes.

Pouls 98. 8 selles.

19 février. — Rien. Pouls 102, 10 selles. Mort à 10 heures du soir.

Comme on le voit ce résultat est loin d'avoir répondu à notre attente. Mais nous ne nous hâterons point de conclure à la faillite de la cholestérine d'autant plus qu'elle se montrait antihémolytique *in vitro*, si elle a échoué *in vivo*.

D'abord parce qu'elle a en sa faveur de nombreuses expériences concluantes, ensuite parce que notre cas est isolé. Iscovesco a bien, je l'ai déjà cité, donné de la cholestérine à quelques malades, malheureusement ses observations manquent de précision. Il n'y a point d'étude hémolytique du sérum, pas de numération globulaire, point de détail dans l'absorption du médicament. Tout marche à souhait dès le début.

Il n'en a pas été ainsi comme on le voit dans notre cas. Nous avons aussi contre nous un facteur des

plus importants ; ignorance complète de la cause qui rendait le sérum hémolysant. Il est évident que c'est à cette cause qu'il eût fallu tout d'abord s'adresser, et, dans notre cas, l'administration de la cholestérine, ne pouvait qu'être un adjuvant de la nature. C'est d'ailleurs pour cela que nous avons renoncé à donner de la moelle osseuse, puisque l'étude hématologique nous montrait que chez notre malade la moelle osseuse était en suractivité. Qu'est donc devenue la cholestérine absorbée par notre sujet ? a-t-elle passé dans le sang et y a-t-elle perdu le pouvoir hémolytique qu'elle possédait *in vitro* sur le sérum de cette même malade ? A-t-elle, au contraire, traversé le tube digestif sans être absorbée ? Nous n'avons malheureusement pas pu doser la cholestérine du sérum sanguin de notre sujet, avant et après l'essai.

Mais nous croyons qu'il était inutile de préciser ce point, puisque la veille de la mort le sérum était encore très fortement hémolytique. Nous croyons plutôt que la cholestérine n'a point passé dans le sang. Il serait donc prudent de procéder à de nouveaux essais, dans lesquels on donnerait la cholestérine en injection sous-cutanée dans certains cas, en émulsion par la voie buccale dans d'autres, tout en prenant le soin de doser chaque jour la quantité de cholestérine du sérum. Ce serait là, à notre avis, le seul moyen de préciser cette question.

CONCLUSIONS

I. — *In vitro* : la cholestérine jouit d'un pouvoir antihémolytique à l'égard des substances hémolysantes telles que la saponine, l'agaricine, la solanine, l'eau distillée, les divers sérums hémolysants, les poisons d'origine animale : venin de colra, de habu ; et à l'égard de quelques substances d'origine bactérienne.

II. — *In vivo* : la cholestérine conserve son pouvoir à l'égard des principales de ces substances, notamment la saponine et les venins.

III. — *Chez l'homme* : la cholestérine exerce à l'état normal un pouvoir antihémolytique à l'égard des graisses saponifiées et des savons produits ultimes du chimisme intestinal.

IV. — *Chez l'homme* : l'emploi de la cholestérine a donné des résultats contradictoires parce que la technique de son emploi est encore défectueuse.

Vu : le Président de la thèse,
ROGER

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Vaquez et Aubertin. — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. Société médicale des Hôpitaux, mars 1904.

Aubertin. — Thèse de Doctorat. Paris, 1905.

Tixier. — Thèse de doctorat. Paris, 1907.

Kunter. — Destruction du sang. Gazette médicale de Paris, 1893.

Besredka. — Les antihémolysines naturelles. Annales de l'Institut Pasteur, 1901, p. 785.

Bordet. — Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums hémolytiques. Annales de l'Institut Pasteur, 1900, p. 257.

Lichen et Michaelis. — Théorie de l'anémie pernicieuse. Fortschritte der Medizin, 20 déc. 1904.

Wurts. — Dictionnaire de chimie, t. I, p. 881.

Moral et Doyon. — Traité de Physiologie, t. IV, p. 214.

Haunmanten. — Chimie physiologique, 1904, p. 284.

Hugounenc. — Chimie physiologique.

Bouchard. — Maladies par ralentissement de la nutrition, p. 79.

Brothier. — Toxicité des savons de soude. Thèse de Paris, 1909.

Duranton. — Condition de précipitation de la cholestérine. Thèse de Paris, 1909.

Ranson. — Pouvoir antihémolytique de la cholestérine.
Deutsche Medizin. Wochenschrift, 1901, p. 194.

Noguchi Hidryo. — Pouvoir antitoxique et antihémolytique.
Centralblatt für Bakteriologie, t. XXII, p. 377. 1902.

— Stud. Rockefeller Institut, 1906, 5.

— Journal of experiment. Medicine, 1906.

— Biochemich. Zeitschrift, VI, 349.

Hansmann. — Beitrag Hotmeister's, n° 6, p. 567, 1905.
Rôle antihémolytique de la bile.

Abderhalden et Lecounte. — Zeitschr. für experiment.
Pathologie und. Thérapeutique, t. II, p. 199, 1906.

Abderhalden. — Zeitschrift für Physiologie chemisch.
Strasburg, 1908.

Landsteiner et Eisler. — Wiener Klinik Wochens., 1904,
p. 676.

Muller. — Centralblatt für Bakteriologie, XXXIV, p. 567,
1903.

Tallqvist. — Zeitschr. für Klin. Medizin, t. LXI, 1907.
Pathogénie de l'anémie pernicieuse botriocéphalique.

Landsteiner et Raubitschek. — Centralblatt für Bakteriologie, XLV, p. 664. La trypanosomase.

Ishizaka. — Le poison de habu, 1907, t. IV, p. 89. Zeitschr.
für experimentat. Pathologie und Therap.

Preti. — Bulletin de la Société médico-chirurgicale de Paris,
1908, p. 279 de la Presse médicale, 1908.

Calmette. — L'envenimation, 1904.

— Action hémolytique du venin de cobra.

- Compte Rendu Académie des Sciences, 134, p. 1446, 1902.
- Flexner et Noguchi.* — Propriété hémolytique. Presse médicale, 1902, p. 549.
- Iscovesco.* — Société de Biologie. Année 1908, pp. 269-324-404-548. Les lipoides.
- Presse médicale, 18 juillet, 19 et 21 août 1908.
- Iscovesco et Foucauld.* — Société de Biologie, avril 1908, p. 678. Des savons de soude.
- Phisalix.* — Compte Rendu Société Biologie, 1897, p. 1057. Action antitoxique de la cholestérine.
- Ehrlich et Sachs.* — Berliner Klinik Wochenschrift, 1901. Le venin de cobra.
- Morgenroth.* — Berliner Klinik Wochenschrift, 1905. Le venin de cobra.
- Kyes.* — Berliner Klinik Wochenschrift, 1902, nos 38, 39, 40.
- Kyes et Sachs.* — Berliner Klinik Wochenschrift, 1903, nos 24 et 25. Sur la connaissance du poison de cobra.
- Kyes et Preston.* — Sur la lécithide. 1908. Biochemich, Zeitschrift, vol. IV, p. 99.
- Sachs.* — L'hémolyse.
- Morgenrot et Carpi.* — Berliner Klinik Wochenschrift, 1904, n° 44.
- Chatenay.* — Les réactions leucocytaires vis-à-vis des toxines animales et végétales. Paris, 1894.
- Minz.* — Biochem. Zeitschrift, vol. IX, p. 379. Etude du venin de cobra.
- Ambard.* — Semaines médicale, 21 juillet 1908. Les lipoides.

- Vincent.* — C. R Société Biologie, LXIII, p. 695. La cholestérine antitoxique.
- Morgenroth et Reicher.* — L'anémie provoquée par la toxolécithide de cobra. *Berliner Klinik Wochenschrift*, 1907, p. 1200.
- Salkowski.* — *Berliner Klinik Wochenschrift*, 1906, n° 14. Vortrag in der Gesellschaft der Charité artz, 1^{er} février 1906.
- Pribram.* — *Biochem. Zeitschrift*, I, 1906. La cholestérine.
- Almaglia et Mendès.* — Deux cas de tétanos guéris par la cholestérine. *Réforme médicale*, 1907, p. 651, juillet.
- Gérard et Lemoine.* — Congrès de Médecine, 1907.
— Académie de Médecine, 1907 (novembre).
— Société médicale des Hôpitaux (novembre).
- Chauffard et Troisier.* — Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux, 10 juillet 1908. Un cas d'anémie pernicieuse avec hémolyse de sérum.
- Morgenroth et Korschun.* — *Berliner Klinik Wochenschrift*, 1902. Etude sur les poisons hémolytiques.
- Vassermann et Takaki.* — *Berliner Klinik Wochenschrift*, 1898. Les antitétanolysines cérébrales.
- Cernovedeau et Henri (Victor).* — C. R. Société de Biologie, LXII, p. 392. Antitétanolysine.
- Bang et Forsmann.* — Beitrag für chemi. Physiologie und Pathologie. Le stroma globulaire.
- Danwitz et Landstenier.* — Beitrage Hofmeister's, vol. IX, p. 731, 1907. Les lipoides du stroma.
- Overton.* — *Arbeiten für Botanick*, 1900, XXXIV, p. 669. Les lipoides.

Ogata. — Sur les substances bactériolytiques du sang. Centralblatt für Bakteriologie, vol. IX, p. 597, 1891.

Petermann. — Sur les substances bactéricides du sang. Ann. de l'Institut Pasteur, vol. V, p. 506, 1891.

Dechristmas. — Sur les substances microbicides. Ann. de l'Institut Pasteur, vol. V, p. 487, 1891.

Cornadi. — Pouvoir bactéricide. Hopneister Beitrage, vol. I, p. 193, 1901.

Nathanson. — Pringsheim Jahrb., XXXIX, p. 607. Les lipoides.

Pascucci. — Hofmeister's Beitrag., VI, 1905, p. 543.

